

CONSIDERAÇÃO SOBRE A TÉCNICA DE REALIZAÇÃO DAS PROVAS TUBERCULÍNICAS

PROF. JOSÉ FERNANDO CARNEIRO *

Local da injeção

As injeções de tuberculina, para fins de diagnóstico, são efetuadas na pele uma vez que caíram em desuso as pesquisas de sensibilidade tuberculínica feitas em diferentes mucosas.

Habitualmente, procura-se fazer tanto a reação de Pirquet quanto a reação de Mantoux na face de flexão do ante-braço, procurando sempre local sem pêlos, sem cicatriz, onde não haja veias salientes ou outro qualquer elemento que dificulte a leitura.

No ante-braço, é o 1/3 médio da face anterior, na sua metade interna, que costuma oferecer as melhores condições para o teste. Perto do punho as reações costumam ser mais fracas, o mesmo ocorrendo nas proximidades da articulação do cotovelo. A face de extensão (= dorsal) do ante-braço proporciona também reações menos nítidas.

Os alergistas que lidam com testes polínicos e alimentares usam frequentemente a região lateral externa do braço para os seus testes, mas em geral esta região é pouco usada pelos que trabalham no campo de tisiologia. É entretanto a região a que temos dado preferência em 30 anos de prática. Somente quando estamos operando em função do Serviço Nacional de Tuberculose é que usamos o ante-braço. As reações feitas no braço são mais nítidas e deixam menos margem à dúvida do que quando praticados na pele frouxa do ante-braço. As reações nas quais se baseou o trabalho famoso de Canetti (1) sobre alergia tuberculínica foram todas realizadas no braço.

Wallgren (2) mostrou que a pele do peito é mais sensível ainda que a do braço e a do ante-braço. Aronson e Taylor (3), comparando a taxa de positividade obtida com reações intradérmicas realizadas simultaneamente no ante-braço e na região deltóide de 139 adultos jovens que haviam sido vacinados com BCG, obtiveram no teste do ante-braço 92 resultados positivos, 43 duvidosos e 4 negativos e no teste feito na região deltóide 136 positivos, 2 duvidosos e 1 negativo. Griep e Duinker (4) encontraram também maior sensibilidade no peito e nas costas do que na face ventral do ante-braço. Mas entre o peito e as costas não encontraram diferença, ao contrário de Kereszturi (5) que achou maior sensibilidade nas costas. Também em relação ao teste de Pirquet, foi verificado por Woringer e Sala (6) que a pele do tórax dá reações mais fortes que a dos braços e ante-braços. Quer a pele do peito quer a das costas pode portanto ser usada para os testes tuberculínicos, especialmente a zona que estiver queimada do sol. É na pele do tórax, quer sobre o externo, quer na região dorsal que se costuma praticar as reações percutâneas de Moro e de Vollmer.

Não é certo, portanto, que a pele da face interna do ante-braço represente, como queria Paretzki (7) a zona cutânea mais sensível do organismo.

Inoculação

Após limpeza prévia do local da injeção feita com algodão embebido em álcool injeta-se a tuberculina com uma

* Professor de Tisiologia da Faculdade de Medicina do Porto Alegre.

agulha de bisel curto, jamais semi-rombo, para evitar o traumatismo da pele. O bisel da agulha deve estar voltado para cima pois assim poderemos controlar melhor a formação da papula.

Deve-se injetar sempre 0,1 ml da solução de tuberculina com a qual se quer fazer o teste. Para fins diagnósticos é indispensável injetar sempre, intradêrmicamente, um volume de 0,1 ml e nunca volume maior. Embora a quantidade de tuberculina existente em 0,1 de centímetro cúbico da solução a 1 por 1.000 seja a mesma que aquela contida em 1 cm da solução a 1 por 10.000, é óbvio que se injetarmos um volume de líquido maior que 0,1 ml ocasionaremos uma maior distensão do derma, dando azo portanto a reações inespecíficas. Quando se injeta 0,1 ml intracutâneamente forma-se uma papula que mede 7 a 8 mm de diâmetro. Devido a resistência da pele, frequentemente há, quando se usam seringas velhas, algum refluxo da solução ao longo do êmbolo, de sorte que alguns médicos e enfermeiras preferem guiar-se antes pelo tamanho da papula do que pelas indicações da seringa. Embora tal modificação da técnica nunca seja expressa em termos de doutrina ou de recomendação, ela é praticada habitualmente por muitas pessoas. É necessário todavia combatê-la, encarecendo-se a importância de medidas rigorosas a fim de se poderem comparar os resultados obtidos pelos diferentes pesquisadores. Todos os "fatores sentimentais" na feitura e na leitura das reações tuberculínicas devem ser eliminados. Por isso mesmo é mister, ainda, usarmos agulhas sempre do mesmo tamanho e seringas de boa qualidade, novas, rigorosamente calibradas, a fim de impedir refluxo do líquido entre o êmbolo e a seringa. Estão agora em voga as seringas marca BD testadas contra escapamento de líquido pelo método de Guld e Rud.

Resposta do organismo à tuberculina

As tuberculinas produzem nas pessoas infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* uma reação geral, uma reação focal e uma reação local. É esta última que se procura particularmente analisar, aplicando uma dose que, na medida do possível, proporcione uma reação local

evidente e não proporcione reação focal ou geral perceptível.

Localmente, observam-se dois fenômenos distintos: um eritema e uma infiltração. A área de vermelhão (eritema) é maior que a área de induração (infiltração). A reação vascular mista que a tuberculina provoca, é que se traduz por essa área de vermelhidão, é de menos significação que a reação papulosa, a qual realmente expressa a alergia tuberculínica. Cabe, contudo, aqui um reparo: algumas vezes, sobretudo em certos casos de reações fortes, observa-se uma área de induração, de limites nítidos, rubra, circundada por uma área dita de eritema, mas que é na verdade uma área também de infiltração, como se percebe pela palpação. Há assim uma área de infiltração dura e uma área de infiltração mole, conforme já foi registrado (8,9). A tendência de alguns médicos menos experientes é de fornecerem o tamanho das reações conforme a medida da infiltração dura, o que é um erro. Devemos medir o diâmetro maior de toda a área infiltrada, quaisquer que sejam matizes de cor ou os graus de induração, deixando de fora apenas a área de eritema sem infiltração. Em alguns países como o Japão (10) o resultado de provas tuberculínicas é lido em termos de eritema, o que não nos parece vantajoso nem sequer razoável.

Crítérios de positividade

A reação de Mantoux é dita positiva quando 2 a 4 dias após a injeção intradérmica de determinada solução existe uma infiltração papulosa, dura ou mole, medindo pelo menos 5 mm de diâmetro. Quando a infiltração mede menos de 5 mm a reação é considerada duvidosa. Negativas são as reações destituídas de infiltração mensurável.

Muitos autores (Opie e Mc Phedran, Carvalho, Shipmann e Davis, Kayne, Scheel, Malmross, Wallgren, Hunt, Cagnetti, Sayé, Ustvedt etc...) somente consideram positivas as indurações de 10 mm ou mais de diâmetro.

Este parece ser o melhor critério. Entretanto a medida de 5 mm é a que vem sendo adotada pelo Serviço Nacional de Tuberculose (Brasil) pela National Tuberculosis Association (USA) e pela Organização Mundial de Saúde. Foi

êsse ainda o critério adotado no Prophit Survey.

Alguns autores escolhem medida intermediária entre 5 e 10 mm. Assim Holm (11) exige 8 mm e Sigurdsson (12) no inquérito feito na Islândia escolheu essa medida de 8 mm para os testes realizados com as soluções de tuberculina bruta e a de 5 mm para aqueles realizados com as soluções de P.P.D. Segundo Guld e cols (13) a medida mínima aceitável como positividade, sobretudo nos países tropicais seria de 8 mm. Coury, Forès e Mille Wiriot (14) rotulam como positivas as reações acima de 3 mm. Na França, o limiar mínimo de positividade é habitualmente fixado em 5 mm. Estes autores entretanto, fugindo a tôdas as convenções nacionais e internacionais, passaram a usar 3 mm, sem que se perceba qualquer vantagem nesta pequenina originalidade.

Várias foram as experiências feitas na tentativa de estabelecer com segurança o **limiar da positividade específica** na resposta à introdução intradérmica de tuberculina. Para isso procurou-se testar pacientes tuberculosos com tuberculina, com pseudo-tuberculina e com outras substâncias. Uma das pesquisas mais antigas neste terreno foi a de Heise e de Brown (15).

Em nosso país, Alvimar de Carvalho (16) comparou as respostas cutâneas a injeções intradérmicas de tuberculina, de caldo glicerinado concentrado e de soro fisiológico. Para isso tomou 150 crianças vacinadas com BCG e testou 75 com 0,1 ml de soro fisiológico e 75 com 0,1 ml da solução a 1/100 de um caldo glicerinado que fôra preparado com carne de vitela, peptona de White, cloreto de sódio, ajustado o pH a 7,6, adicionado de 5 por cento de glicerina, após precipitação dos fosfatos, o produto reesterilizado e finalmente reduzido em banho-maria a 1/10 do volume primitivo. As papulas observadas 24, 48 e 72 horas depois tiveram quase sempre diâmetro inferior a 5 mm mas foi possível observar 2 reações de 6 mm ao soro fisiológico. Houve assim uma única criança que apresentou uma papula de mais de 10 mm. Tratava-se de uma criança em diatese exsudativa. Afastando êste caso excepcional, Carvalho pôde concluir que máculas de 2 a 12 mm e pápules de 2 a 8 mm surgem com certa frequência em resposta à introdução no

derma de 0,1 ml de soro fisiológico ou de uma solução de caldo glicerinado.

Ustvedt (17) no relatório oficial apresentado em 1949 na "Conference on European BCG Programmes" informa que o dr. Mydland (Bochnia, Polônia) testou 1.279 crianças com soro fisiológico. Obteve em 1.168 induração de 0 a 2 mm, e em 105 induração de 3 a 6 mm. Sômente 6 crianças (0,5 por cento) mostraram induração de 6 mm ou mais. Estudos similares citados por Ustvedt proporcionaram resultados similares.

Como se vê, indurações em tórno de 5 mm aparecem em crianças inoculadas com soro fisiológico. As reações ao caldo glicerinado surgem com mais frequência nos adultos. Troisier e Monnerot-Dumaine (18) verificaram, há muitos anos, que em crianças até 10 anos o caldo glicerinado não provoca reações, enquanto elas surgem em 16 por cento dos adolescentes testados e em 19 por cento dos adultos.

Hauduroy e Rosset (19) realizaram estudos sôbre especificidade e critérios de positividade das reações tuberculínicas em animais, procurando verificar a ação da tuberculina pura e diluída em cobaios sãos e tuberculosos, e a ação do caldo glicerinado concentrado fenicado, puro e diluídos, em cobaios sãos e tuberculosos.

Tanto em cobaios sãos quanto em doentes o caldo glicerinado fenicado provocou pequenas reações locais cujos diâmetros ao cabo de 24 horas foram frequentemente de mais de 5 mm de diâmetro mas sômente 1 vez de mais de 10 mm. Examinando-se os protocolos das experiências verifica-se que ao cabo de 48 horas não havia uma única reação que atingisse 10 mm de diâmetro.

Esses autores praticaram também intradermo-reações de tuberculina diluída a 1 por 10 em 500 cobaios novos, que jamais haviam estado em contacto com animais tuberculosos. Em 92 por cento dêsses animais não se observa a menor, a mais insignificante reação local. Em 8 por cento dos animais poudese observar, ao cabo de 24 horas, uma pequena reação local que nunca ultrapassou 5 mm de diâmetro, e que já havia desaparecido ao cabo de 48 horas. Nem pela intensidade, nem pelas dimensões, nem pela duração poderiam tais reações serem confundidas com a reação que a tuberculina diluída produz no animal tuberculoso.

Cabe apenas uma palavra de reparo aos estudos que acabamos de mencionar. Neles, o que se procura é analisar o tamanho e o comportamento das reações de tipo não tuberculínico que a tuberculina pode provocar. Mas, nem todas as reações precoces observadas com a introdução de tuberculina em portadores de alergia tuberculínica são duplicadas pelas experiências feitas ora com soro fisiológico em pessoas com tuberculose-infecção, alérgicas enfim, ora com tuberculina em pessoas sem tuberculose-infecção, analérgicas portanto do ponto de vista tuberculínico. É que a introdução de tuberculina pode eventualmente determinar no tuberculoso, uma reação precoce, de tipo Arthus (20). A existência de sensibilidade não tuberculínica criada pela infecção tuberculosa é fato incontestado, e explica certas ocorrências aparentemente surpreendentes. Em experiência recente, que havíamos planejado em cooperação com o dr. Newton Neves da Silva (Porto Alegre, 1961), ocorreu que vários cobaios sensibilizados com bacilos parafinados apresentaram, inesperadamente, reações gerais imediatas à introdução intraperitoneal de uma dose alta de tuberculina. O intervalo entre a injeção de tuberculina e a reação foi de poucos segundos, dois a cinco segundos, no máximo. Vários animais morreram. A inesperada reação prejudicou a finalidade da verificação que tínhamos em mira, e que era a de observar o possível efeito moderador sobre a reação tuberculínica tardia de uma dose de glicocorticoides aplicada depois da injeção de tuberculina.

Essas reações imediatas decorrem provavelmente de uma sensibilização aos polisacarídeos do bacilo. A gama-globulina de cobaios tuberculino-sensíveis, injetada em quantidades apropriadas com cobaios normais, transfere êsse tipo de hipersensibilidade que pode ser evidenciado pela injeção de polisacarídeos do bacilo tuberculoso (21,22). Ora, como as tuberculinas contêm êsses polisacarídeos em maior ou menor quantidade, inclusive a PPD, que contêm, aliás, dois tipos de polisacarídeos (23, 24), devemos considerar a possibilidade de aparecerem eventualmente nos tuberculosos reações imediatas traduzindo uma sensibilização não tuberculínica a determinados produtos do corpo bacilar.

Na prática do tuberculino-diagnóstico é possível observar, em casos raros, é bem verdade, reações imediatas e de poucas horas de duração que obedecem, provavelmente, ao mecanismo agora indicado.

Não devemos confundir as reações que acabamos de citar com outras por vezes observadas quando se injeta tuberculina em locais previamente testados. Estas reações a que agora estamos nos referindo, e que não são imediatas nem tardias, mas apenas precoces, podem ocorrer em pessoas tanto tuberculino-positivas quanto tuberculino-negativas. Resultam de uma sensibilização puramente local à tuberculina determinada por várias injeções anteriores, e independente da existência ou não de tuberculose-infecção e, pois, independente da existência prévia de alergia tuberculínica. A pequena dose de tubérculo-proteína contida nas injeções de tuberculina não chega a criar uma sensibilização geral, mas cria uma sensibilização local. Empregando doses maiores de tubérculo-proteína é possível criar não só uma sensibilização local como geral, tal como é sabido de longa data (25-30).

Seibert (25) em cobaios e coelhos demonstrou a possibilidade de se criarem excelentes reações de Arthus por meio de injeções sucessivas de frações proteicas do bacilo tuberculoso. Esta autora viu que as tuberculinas que não sofrem fervura no processo de preparação eram menos antigênicas. Cronwall (31) usando a técnica de Schultz-Dale pode igualmente demonstrar a diferença de antigenicidade entre as tuberculinas fervidas e não fervidas. Com uma tuberculina bastante purificada, como é o caso da PPD-S, e nas diluições em que ela é empregada na prática médica, Seibert (32) afirma que não seria possível criar êsse tipo de sensibilidade capaz de ocasionar reações falsamente positivas por ocasião dos testes intradérmicos. E baseia essa sua convicção em dois trabalhos anteriores por ela realizados, um em colaboração com Mlle Du Four (33), outro em colaboração com Turkey e Du Four (34). Entretanto, nesses trabalhos, o que se verificou foi que injeções repetidas de PPD-S aplicadas em enfermeiras, não determinaram sensibilização de tipo tuberculínico. As viragens ocorridas (passagem da negatividade à positividade), analisa-

das do ponto de vista estatístico, não pareceram ter resultado de sensibilização causada por testes prévios. Não julgamos assim razoável que Seibert, após citar experiências em animais, nas quais ela pode provocar sensibilização de tipo Arthus, afirma (32) baseada em suas experiências com Mlle Du Four (33, 34) que "no sensitization and resultant false positive reaction follow repeated skin tests with PPD-S in the high dilutions used for skin testing".

Duboczy e Brown (35) observaram sensibilização local, de tipo não tuberculínico, reinjectando PPD no mesmo local da pele, e na publicação que fizeram fornecem inclusive a demonstração fotográfica de seus achados. Segundo os autores agora citados, estas reações de sensibilização local começam a se mostrar 3 a 6 horas após a introdução da tuberculina, alcançam seu máximo 12 horas depois da introdução, e em geral desaparecem antes de se completarem as 24 horas. Nos indivíduos tuberculino-positivos a reação em questão pode se confundir com a reação tuberculínica verdadeira, que é de início tardia, dando ao observador a impressão de uma reação tuberculínica de início precoce. Vários autores (36-38) já observaram em tuberculosos repetidamente testados essas respostas precoces, que já foram por vezes indevidamente consideradas como aceleração da resposta tuberculínica.

Essas reações podem atingir diâmetros de 12 a 30 milímetros, ou até mais, como se pode ver analisando os casos apresentados por Duboczy e Brown (35) que, infelizmente, não tabularam convenientemente os seus achados.

As reações específicas e inespecíficas resultantes da introdução de tuberculina no derma foram ainda estudadas por meio de histogramas. Griep (39) verificou que umas e outras, separadamente, fornecem figuras unimodais, como se pode ver nos dois gráficos abaixo (Figs. 1 e 2). o primeiro representando um grupo de tuberculosos bacilares testados com 5 unidades de PPD, o segundo representando um grupo de pessoas testadas apenas com a solução tampão do PPD. Este segundo grupo fornece reações equivalentes àquelas que obtemos quando aplicamos PPD em pessoas não infectadas pelo bacilo de Koch e germes afins.

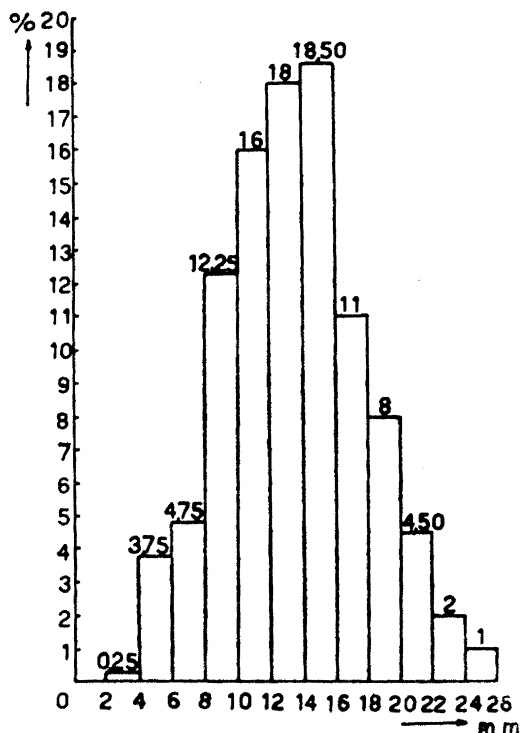


FIG. 1 — Distribuição dos diâmetros de induração em 450 tuberculosos pulmonares testados com 5 unidades de PPD (gentileza de W. A. Griep)

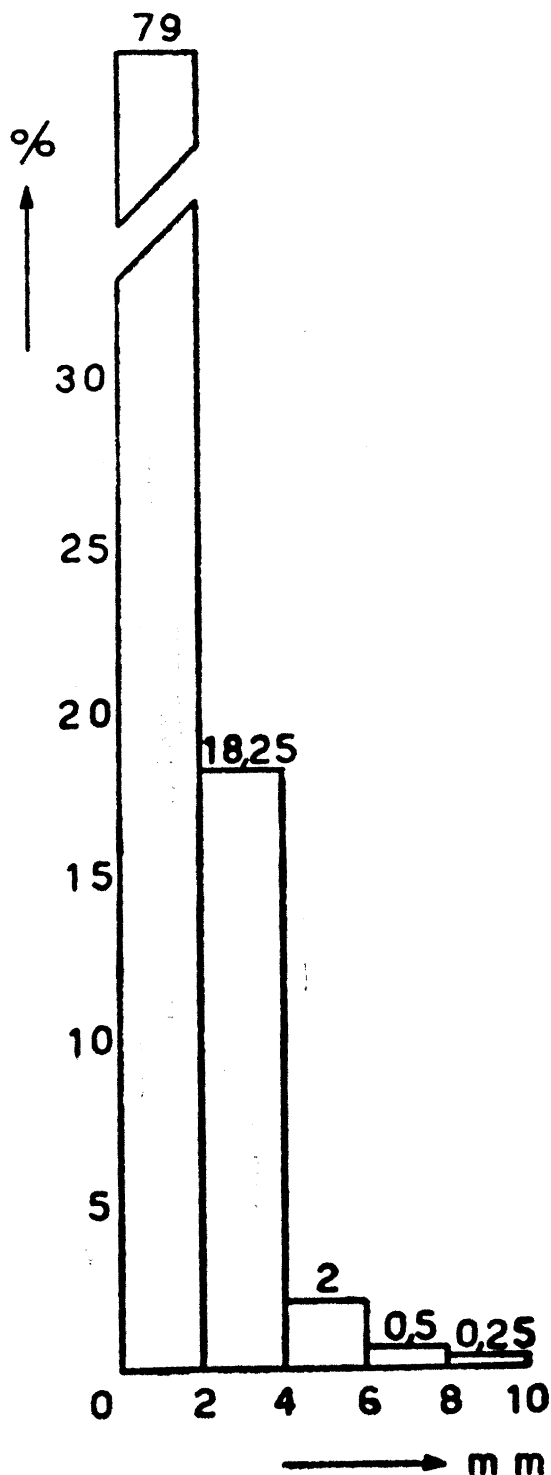


FIG. 2 — Distribuição dos diâmetros de induração em 196 pessoas testadas com 0,1 ml. de solução tampão (gentileza de W. A. Griep)

Quando testamos uma população na qual há pessoas infectadas e não infectadas, os dois histogramas se confundem, dada a pequena distância, na abscissa, entre os respectivos valores máximos (0 para os não infectados e 14 mm para os infectados), de tal sorte que em vez de obtermos duas unimodais separadas, temos um histograma bimodal.

A combinação das figuras 1 e 2 resulta na figura 3:

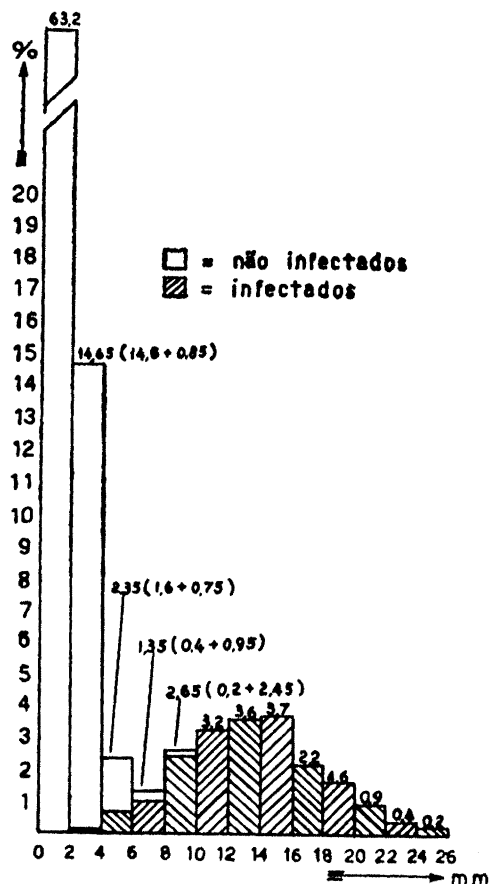


FIG. 3 — Histograma artificial resultante da distribuição das frequências obtidas nas figuras 1 e 2, imaginando-se a proporção de 1 pessoa infectada para 4 não infectadas (gentileza de W. A. Griep)

Há pois um "dip", ou sulco entre as reações específicas e as inespecíficas que fica situado na faixa que vai de 6 a 8 milímetros.

Griep (39) mostrou que quanto menor o índice de infecção numa população mais nítida é a separação entre as reações específicas e as inespecíficas na fai-

xa que vai de 6 a 8 milímetros. Quanto maior o índice de infecção maior o acasalamento entre as duas curvas, passando uma percentagem mais apreciável de reações específicas a ocuparem posições à esquerda da faixa assinalada. Em face dos seus histogramas, acha Griep (39) difícil interpretar o valor de uma induração de menos de 10 mm de diâmetro.

Além dessas considerações referentes à questão das indurações que poderiam ser provocados pelo soro fisiológico ou pelo caldo glicerinado ou pelas soluções tampão (reações não específicas do ponto de vista da alergia tuberculínica), há que considerar certas reações, já agora de tipo tuberculínico, mas que não traduziriam uma alergia causada pelo bacilo de Koch. Queremos nos referir às alergias débeis provocadas por infecções devidas a micobactérias ácido-resistentes outras que as variedades humana e bovina do bacilo de Koch. Este assunto, nós o discutimos amplamente em outra oportunidade (40). Por ora, bastará dizer que uma infecção eventual pelo *Mycobacterium avium* ou por micobactérias ditas anônimas, resulta na espécie humana numa alergia de menor intensidade que a alergia causada pelas variedades humana e bovina do bacilo de Koch.

Esta alergia de baixa intensidade, que se traduz quase sempre por respostas menores de 10 mm às inoculações intradérmicas de 1 unidade de tuberculina, irá ocupar, nos histogramas, o sulco entre as reações específicas e as reações inespecíficas, dest'arte obscurecendo ainda mais a separação entre elas.

Temos portanto que considerar três tipos de reações à tuberculina:

- reações inespecíficas (ao caldo, à solução tampão, aos polisacarídeos da tuberculina, etc.).

- reações tuberculínicas para-específicas (traduzindo infecções por germes antigênicamente semelhantes ao bacilo de Koch).

- reações específicas.

A confusão entre êsses três tipos de reação se faz exatamente à esquerda do limite de 10 milímetros.

Reações inespecíficas maiores de 10 milímetros que possam ocorrer, já estão

em geral desaparecidas ou bastante reduzidas antes de 24 horas.

Todos êsses trabalhos *in anima nobile et in anima vili* nos levam a considerar, tal como faz Alvimar de Carvalho (16), as papulas ou infiltrações de 10 mm como marco ideal para assinalar com segurança total o limiar da positividade específica.

Entre 5 e 9 mm as reações seriam duvidosas.

Na prática clínica devemos cercar-nos dêsse rigor, tanto mais quando em se tratando de reações intradérmicas haverá sempre o recurso de empregando soluções mais concentradas tirar a limpo a positividade real das reações duvidosas. Quando todavia se quer fazer um teste único em certas pesquisas epidemiológicas, a tendência é para considerar logo positivas as reações entre 9 e 5 mm. Certamente, a quase totalidade das papulas de 5 mm para cima e que persistem ao cabo de 72 horas representam reações tuberculínicas específicas. Ustvedt (17) no relatório já citado nos dá conta das verificações do dr. Andresen em trabalho realizado sob os auspícios da Organização Mundial de Saúde na Polônia e na Tchecoslováquia: entre 66 reações de 3 mm à solução de 1 por 10.000 de tuberculina bruta, 61 se mostraram positivas quando testadas com uma solução mais forte; entre 342 reações medindo 5 a 6 mm 339 se mostraram positivas; já 293 pessoas que haviam reagido com papulas de 7 a 9 mm a 0,1 cm³ de 1/10.000 reagiram tôdas positivamente à solução imediatamente superior. Tal experiência nos autoriza a considerar como indubitavelmente positivas tôdas as reações maiores de 7 mm.

Mas há outras razões para nos atermos à exigência de catalogar como positivas somente as papulas de pelo menos 10 mm ainda presentes pelo menos 48 horas após a introdução da tuberculina. Essa exigência permite afastar a interferência da heterotopia na avaliação dos testes.

Meyer, Hougen e Edwards (41) usando 6 mm como marco, e testando nos dois braços, com a mesma dose de PPD (partida RT 19-20-21 de Copenhagen), diversos grupos de indivíduos, verificaram reações positivas no braço direito de 10,5 por cento de pessoas cujas reações no braço esquerdo haviam sido reputa-

das negativas. Por outro lado, entre os que apresentaram no braço esquerdo reações positivas fracas, de 6 a 9 mm de induração, 16,2 por cento tiveram reação negativa ao braço direito. Essa discordância entre diferentes áreas da pele decresce sensivelmente quando se toma a medida de 10 mm como marco divisório. Assim entre 417 pessoas reagindo com papula de 10 mm ou mais, somente 1,9 reagiram negativamente a um segundo teste. Tomando sempre limite de 6 mm verificou-se ainda diferenças apreciáveis entre dois testes sucessivos de tuberculina feitos com a mesma dose. Em 180 pessoas cujo primeiro teste fôra negativo, 10,5 por cento mostraram-se positivas no segundo teste.

Em resumo, quando se toma a medida de 5 mm como marco e se testa simultaneamente no braço direito e esquerdo, observa-se discordância apreciável de resultados. Em pelo menos 15 por cento de pessoas consideradas positivas (papulas de 5 a 9 mm) num braço, a reação se mostra negativa (papulas inferiores à 5 mm) no outro. Entretanto quando se exige o limite de 10 mm a concordância entre as reações feitas nos dois braços se acentua marcadamente. E também a concordância entre reações feitas com a mesma dose fraca de tuberculina em dias próximos.

Com o limite de 10 mm consegue-se maior segurança e maior uniformidade na leitura dos resultados. Certamente a repetição do teste nos casos duvidosos (e não há porque não repetir o teste) irá mostrar que a maior parte das reações de menos de 10 mm já representavam reações específicas.

Pode-se ainda considerar que o limiar de positividade específica varia um pouco conforme a concentração de tuberculina empregada. Bonnevillie e With (42) mostraram que reações de 2 a 5 mm são em verdade específicas quando surgem em resposta a soluções muito fracas de tuberculina. Para esses autores, o limiar de especificidade deverá ser de apenas 3 mm para as reações provocadas por soluções muito fracas e de 5 mm para aquelas provocadas por soluções um pouco mais fortes.

Quando, na pesquisa epidemiológica, se deseja realizar apenas um teste, e esse teste é sempre feito, necessariamente, com uma solução muito fraca, com-

preende-se, por tudo quanto foi dito, que o limite de 5 mm seja aceito. Na clínica é diferente, e seria preferível que na investigação de casos individuais fôsse adotado o seguinte critério para a reação intradérmica, pelo menos quando a leitura é feita 48 horas após a injeção:

Papula central com diâmetro até 5 mm ... negativa.

Papula central com diâmetro de 5 a 9 mm ... duvidosa.

Papula central com diâmetro de 10 a 19 mm ... positiva (+).

Papula central com diâmetro de 20 a 29 mm ... positiva (++).

Papula central com diâmetro de 30 a 39 mm ... positiva (+++).

Papula central com 40 mm de diâmetro ou mais ... positiva (++++).

Outros autores seguem critério diferente. Veja-se por exemplo a anotação usada por Courty, Forés e Wiriot (14):

Ausência completa de reação ... negativa.

Vermelhidão com papula inferior a 3 mm ... duvidosa.

Papula com diâmetro entre 3 e 5 mm ... positiva fraca (+).

Papula com diâmetro entre 5 e 10 mm ... positiva forte (++).

Papula com diâmetro superior a 10 mm ou flictenular ... positiva muito forte (+++).

Esta técnica de leitura por meio de medição do diâmetro da induração ou infiltração é usada na espécie humana e nos cobaias. No gado vacum é diferente: toma-se entre os dedos uma dobra da pele do pescoço e mede-se com um calibrador a espessura da dobra, injeta-se neste local a tuberculina e 72 horas depois mede-se novamente a espessura da dobra.

Alguns autores elaboraram sistemas complexos de leitura do teste tuberculínico. Citaremos O'Grady (43) que lançou mão da geometria cartesiana para representar na ordenada o diâmetro da papula, na abscissa o tempo de duração da reação, sendo a espessura da papula representada pela espessura da curva. Assim, uma papula de 14 milímetros de diâmetro, com 2 milímetros de espessura no apogeu da reação, mas que decresce

a seguir até desaparecer ao cabo de 10 dias será representada como mostra a figura.

Tudo muito artificial, como se vê. Em suas figuras O'Grady representa espessuras de 1 milímetro e até menos. Pretende este autor estabelecer os perfis gráficos que teria encontrado em casos de tuberculose ativa não tratada, tuberculose ativa tratada, tuberculose inativa, e derrame pleural. Não contente, O'Grady elaborou outros desenhos de curvas sobrepostas com as quais pretende representar o eritema, a eventual descamação e a pigmentação que sucede por vezes ao teste.

Horário para a leitura

De tudo quanto foi dito se infere que a leitura dos testes cutâneos deve ser feita 48 a 72 horas após a aplicação da tuberculina. Mais da metade dos testes intradérmicos positivos já se mostram como tais ao cabo de 24 horas, é certo entretanto, ao cabo de 48 horas aumenta o número de reações específicas e decresce o número de reações inespecíficas. E ainda mais e melhor no fim de 72 horas.

Kayne (44) verificou que 18 por cento de reações duvidosas e 3,5 por cento de reações negativas ao fim de 48 horas, se haviam tornado positivas com 96 horas. As experiências de Hauduroy e Rosset (19) em cobaios confirmam igualmente a vantagem da leitura em 48 horas ou mais. Na base dessas experiências podemos considerar como específicas todas as reações de diâmetro de 10 mm ou mais, persistentes ao cabo de 72 horas, qualquer que seja a concentração de tuberculina empregada.

Se bem que Alvimar de Carvalho (14) julgue que o fator tempo tomado isoladamente "é incapaz de diferenciar a verdadeira alergia tuberculínica das falsas reações intradérmicas", a leitura dos próprios protocolos das experiências de Carvalho mostra que o número de reações inespecíficas decresce com o correr das horas.

Vollmer (45) e Vollmer e Ripps (46), estudando as pseudo-reações às injeções de tuberculina concluíram que:

a) as injeções intracutâneas com 1 mg ou mais de tuberculina de Koch

frequentemente determinam pseudo-reações em crianças não infectadas de tuberculose;

b) o PPD parece causar mais pseudo-reações do que as doses correspondentes de tuberculina de Koch;

c) a percentagem de pseudo-reações aumenta com a concentração de tuberculina e a idade do indivíduo;

d) a maioria das pseudo-reações não são causadas pelo caldo glicerinado mas pela própria tubérculo-proteína que age como irritante primário da pele;

e) a substância irritante é destruída ou pelo menos reduzida pela fervura a 100° centígrados;

f) as pseudo-reações aparecem e desaparecem mais rapidamente e são menos bem delimitados que as reações verdadeiras à tuberculina.

Em resumo, é perfeitamente possível distinguir já pelo aspecto e tamanho, já pela duração, as reações tuberculínicas das pseudo-reações. E isto até quando se emprega soluções concentradas de tuberculina. O temor de que a tuberculina em solução de 1 por 100 ou de 1 por 10 possa provocar reações inespecíficas, que venham a falsear os resultados, é vão, uma vez que nem a tuberculina pura é capaz de provocar nos animais não contaminados reações papulosas persistentes de mais de 10 mm (19).

Vollmer (44) estudou as pseudo-reações ao teste de contacto, ao seu "tuberculin-patch-test", e verificou igualmente que estas reações falsas se distinguem pelo fato de aparecerem e desaparecerem mais rapidamente, e consistirem sobretudo de eritema, em contraste com os elementos mais persistentes, liquenoides, foliculares, versiculares ou de induração, das reações positivas.

Reparos especiais

Tudo quanto foi dito acerca do tamanho das reações, duração das mesmas, horário de leitura, vale para a generalidade dos casos. Quando, porém, testamos indivíduos portadores de síndromes de hipersensibilidade tuberculínica, nossos critérios de avaliação devem ser outros. Nesse grupo de pacientes, mais que o tamanho da reação, que é, freqüentes vezes, enorme, importa avaliar a persistência da positividade. Em certos

casos a reação tuberculínica permanece positiva durante duas a três semanas. São freqüentes as reações flictenulares. E não são excepcionais os casos de pleo-estesia, nos quais reações feitas simultaneamente com doses diferentes de tuberculina se apresentam do mesmo tamanho. Observa-se também isomorfismo. Assim, nas tuberculides papulo-necróticas verifica-se no local de introdução da tuberculina a formação de uma papula em tudo idêntica à da lesão fundamental. Estes aspectos da alergia tuberculínica não serão agora discutidos, mas devem ser mencionados.

SUMMARY

REMARKS ABOUT THE TECHNIC OF TUBERCULIN TESTS

The author analyzes the cutaneous reactivity of different places used in the tuberculin tests; he specifies the inoculation technic and the characteristics of the reaction.

He studies the different positivity criteria now in use and the skin reactions to physiological solution and to glicerine extract. He points up the existence of a non-tuberculin sensitivity due to tuberculosis. He shows that the cutaneous reaction may express either a tuberculin sensitivity, like Arthus type, or an allergy to acid-fast micobacterial infection.

He considers three kinds of tuberculin reaction: non-specific, para-specific and specific. The non- and para-specific reactions have less than 10 mm, which is the size limit of a positive specific reaction. The author establishes the time of 48 hours as the best for the readings, not only because of the late tuberculin reactions, but also because of the fugacity of the non- and para-specific reactions.

BIBLIOGRAFIA

1. Canetti G. — L'allergie tuberculeuse chez l'homme, Paris: Flammarion, 1946.
2. Wallgren A. — Hamburgers perkutane Tuberkulinreaktion, Münch. Med. Wschr. 71: 1017, 1924.
3. Aronson J. D. and Taylor H. C. — Relative sensitivity of skin of forearm and shoulder to tuberculin, Am. Rev. Tuberc. 72: 245, 1955.
4. Griep W. A. and Duinker N. W. — Comparison between Mantoux and modified Moro test, Acta Tuberc. Scand. 26: 315-362, 1952.
5. Keresturi C. — Present status of tuberculin patch test, Am. Rev. Tuberc. 44: 94, 1941.
6. Woringer P. et Sala T. — Recherches sur la cutiréaction à la tuberculine. Sensibilité des différents territoires cutanés du corps humain, Compt. Rend. Soc. Biol. 102: 38, 1929.
7. Paretzky M. — The disappearance of specific skin hypersensitiveness in tuberculosis, Am. Rev. Tub. 34: 370, 1936.
8. Assis, A. de — Alguns aspectos recentes do tuberculino-diagnóstico, O Hospital 56: 289, 1959.
9. Edwards L. B., Palmer C. E. and Magnus K. — BCG Vaccination — WHO, Monogr. Series N.º 17, 1953.
10. Ministry of Health and Welfare, Japanese Government — "A Brief Report on Tuberculosis Central Program", 1953.
11. Holm J. — Tuberculin reactions compared with roentgen findings in lungs (comentário a um artigo de O. Scheel), Nord. Med. Tidskr. 14: 1456, 1937.
12. Sigurdsson S. — Tuberculosis in Iceland — Public Health Service Technical Monograph N.º 2. Public Health Service, Publication N.º 21 — USA, 1950.
13. Guld J. et al — Standardization of a new batch of purified tuberculin (PPD) intended for international use, Bull. WHO, 19: 845, 1958.
14. Coury Ch., Forès Cl., Wiriote Mlle — Les réactions tuberculiniques en pratique hospitalière générale, Revue de Tuberc. 25: 720-767, 1961.
15. Heise F. M. and Brown L. — The intracutaneous reaction of the tuberculous to glycerine bouillon and tuberculin, Am. Rev. Tuberc. 6: 1084, 1923.
16. Carvalho A. — Contribuição ao controle das especificidades das intradermo reações tuberculínicas — Brasil médico 46: 803, 1932.
17. Ustvedt H. J. — The technique of Tuberculin testing — in "The Conference on European BCG Programmes — issued by "The Internatio-

- nal Tuberculosis Campaign, London: William Heinemann — 1951.
18. Troisier J. et Monnerot — Dumaine M. — *Revue de la Tuberc.* 11: 424, 1920 (citado pg. 680 de Calmette).
 19. Hauduroy P. et Rosset W. — Quelques précisions sur les reactions du cobaye sain et tuberculeux à la tuberculine, *Schw. Z. f. Tuberk.* 1: 186, 1944-45.
 20. McKee W. D. and Favour C. B. — Immediate component in tuberculin reactions, *Am. Rev. Resp. Dis.* 83: 243, 1961.
 21. Cole R. L. and Favour C. B. — Correlation between plasma protein fractions, antibody titers, and the passive transfer of delayed and immediate cutaneous reactions to tuberculin PPD and tuberculopolysaccharides, *J. Exp. Med.* 101: 391, 1955.
 22. Ehrenkranz N. J. and Waksman B. H. — Failure to transfer tuberculin sensitivity passively with plasma fractions containing alpha globulin, *J. Exp. Med.* 104: 935, 1956.
 23. Seibert F. B. — The isolation of three different proteins and two polysaccharides from tuberculin by alcohol fractionation. Their chemical and biological properties, *Am. Rev. Tuberc.* 59: 86, 1949.
 24. Seibert F. B., Stacey M. and Kent P. W. — An antigenic polysaccharide isolated from suberculin, *Biochim. et Biophys. Acta* 3: 632, 1949.
 25. Seibert F. B. — Chemical composition of active principle of tuberculin: local cutaneous sensitization (Arthus' phenomenon) produced in normal rabbits and guinea-pigs by protein of tuberculin, *J. Infectious Dis.* 51: 383, 1932.
 26. Zinsser H. — Studies on the tuberculin reaction and on specific hypersensitiveness in bacterial infection, *Jour. Exp. Med.* 34: 495, 1921.
 27. Zinsser H. and Tamiya T. — An experimental analysis of bacterial allergy, *Jour. Exp. Med.* 44: 753, 1926.
 28. Scaffi L. — Sur la sensibilité anaphylactique conférée au cobaye par les protéides du bacille de Koch, *C. R. Soc. Biol.* 128: 142, 1938.
 29. Wong S. C. and Chu I. K. C. — Sensitization of guinea pigs by modified form Seibert's tuberculoprotein derivative, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 39: 423, 1938.
 30. Corper H. J., Cohn M. L. and Damerow A. P. — Relations between specific immunity, allergy and anaphylaxis in tuberculosis, *Am. J. Clin. Path.* 10: 361, 1940.
 31. Cronwall A. — An attempt at physico-chemical analysis of protein antigens isolated from the tubercle bacillus, Stockholm: Almquist and Wiksells, 1944.
 32. Seibert F. B. — Progress in the chemistry of tuberculin, *Adv. Tuberc. Research* 3: 1, 1950.
 33. Seibert F. B. and Dufour E. — A study of certain problems in the use of standard tuberculin. Fractionation of PPD, standardization of tuberculins, and the question of sensitization, *Am. Rev. Tuberc.* 58: 363, 1948.
 34. Tuckey J. W., Du Four E. and Seibert F. B. — Lack of sensitization following repeated skin testes with standard tuberculin, *Am. Rev. Tuberc.* 62: 77, 1950.
 35. Duboczy B. O. and Brown B. T. — Local sensitization to tuberculin, *Am. Rev. Resp. Dis.* 84: 69, 1961.
 36. Arany L. S. — Atypical tuberculin reactions, *J.A.M.A.* 152: 491, 1953.
 37. Okada H. — Re-evaluation of the examination of tuberculin reaction, *Jap. J. Clin. Tuberc.* 17: 833, 1958.
 38. O'Grady F. — Tuberculin sensitization in man, *Tubercle* 51: 74, 1957.
 39. Griep W. A. — Proceed of the Tuberc. Research Council — The Royal Netherlands Tuberculosis Association — N. 47, 1960.
 40. Carneiro J. F. — Aspectos atuais da alergia na tuberculose — Relatório ao tema apresentado ao XI Congresso Nacional de Tuberculose, realizado em Porto Alegre de 12 a 18 de novembro de 1961 — Anais do XI Congresso Nacional de Tuberculose — Porto Alegre, 1961.
 41. Meyer S. N., Hougén A. and Edwards P. — Experimental error in determination of tuberculin sensitivity, *Publ. Health Rep.* 66: 561, 1951.
 42. Bonnevillie P. and With T. D. — Critéria for positiveness of intracutaneous Mantoux reactions, *Nord. Med.* 9: 1025, 1935.

43. O'Grady F. — Mantoux reactions patterns in active and arrested tuberculosis, Brit. J. Tuberc. 50: 159-169, 1956.
44. Kayne G. — The Mantoux Test in a general hospital population, — Lancet II: 1333-1335, 1934.
45. Vollmer H. — Pseudo-reactions to tuberculin patch test, Am. J. Dis. Child. 78: 302, 1949.
46. Vollmer H. and Ripps M. L. — Pseudo-reaction to tuberculin, Am. J. Dis. Child. 65: 763, 1943.